



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類<sup>3</sup>  
C07D277/48, 277/54  
A61K 31/425

A1

(11) 国際公開番号

WO 82/ 02386

(43) 国際公開日

1982年7月22日 (22. 07. 82)

(21) 国際出願番号 PCT / JP82 / 00011  
(22) 国際出願日 1982年1月13日 (13. 01. 82)  
(31) 優先権主張番号 特願昭56-2739  
特願昭56-2740  
(32) 優先日 1981年1月13日 (13. 01. 81)  
1981年1月13日 (13. 01. 81)  
(33) 優先権主張国 JP  
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)  
三井東圧化学株式会社 (MITSUI TOATSU KAGAKU  
KABUSHIKI KAISHA) [JP / JP]  
〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 Tokyo, (JP)  
(72) 発明者; および  
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)  
阪野 巧 (SAKANO, Isao) [JP / JP]  
〒247 神奈川県横浜市戸塚区上郷町1400-133  
Kanagawa, (JP)  
横山辰郎 (YOKOYAMA, Tatsuro) [JP / JP]  
〒235 神奈川県横浜市磯子区汐見台1407-736  
Kanagawa, (JP)  
梶谷征太郎 (KAIJYA, Seitaro) [JP / JP]  
〒247 神奈川県横浜市戸塚区鯉治ヶ谷町213  
Kanagawa, (JP)  
岡崎 豊 (OKAZAKI, Yutaka) [JP / JP]  
〒297 千葉県茂原市東郷2141 Chiba, (JP)

塚田 寛 (TOKUDA, Hiroshi) [JP / JP]  
〒297 千葉県茂原市東郷2141 Chiba, (JP)  
川面 博 (KAWAZURA, Hiroshi) [JP / JP]  
〒297 千葉県茂原市東郷2141 Chiba, (JP)  
熊倉 幹夫 (KUMAKURA, Mikio) [JP / JP]  
〒297 千葉県茂原市東郷2141 Chiba, (JP)  
中野 卓雄 (NAKANO, Takuo) [JP / JP]  
〒247 神奈川県横浜市戸塚区上郷町2231-20  
Kanagawa, (JP)  
栗屋 昭 (AWAYA, Akira) [JP / JP]  
〒244 神奈川県横浜市戸塚区矢部町1541 Kanagawa, (JP)  
(74) 代理人  
井理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao)  
〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地  
相互第一ビル Tokyo, (JP)  
(81) 指定国  
CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許),  
GB (欧州特許), NL (欧州特許), US.

添付公開書類

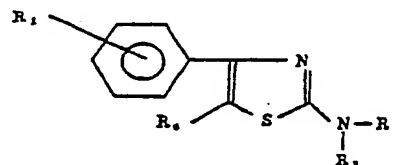
国際調査報告書

(54) Title: AMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 アミノチアゾール誘導体、その製法ならびにその  
アミノチアゾール誘導体を含有する医薬組成物

## (57) Abstract

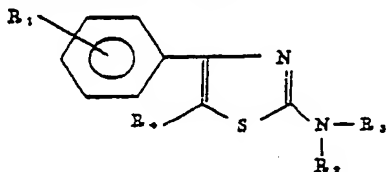
Compounds represented by the following general formula:



(wherein  $R_1$  represents H, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, nitro or cyano,  $R_2$  represents lower alkoxy carbonyl or halogeno-lower-alkoxy carbonyl,  $R_3$  represents H, lower alkyl, lower alkoxy carbonyl or halogeno-lower-alkoxy carbonyl,  $R_4$  represents H, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, phenyl, lower alkyl- or lower alkoxy-substituted phenyl, carboxyalkyl or aralkyloxycarbonylalkyl), a process for their preparation, and a medicinal composition containing same having an immunity-controlling action effective against chronic articular rheumatism, viral diseases, cancer, etc.

## (57) 要約

この発明は、一般式(1)



(1)

(式中、 $R_1$ はH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、ニトロ、シアノを、 $R_2$ は低級アルコキシカルボニル、ハロゲン低級アルコキシカルボニルを、 $R_3$ はH、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン低級アルコキシカルボニルを、 $R_4$ はH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フェニル、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されたフェニル、カルボキシアルキル、

アラキルオキシカルボニルアルキルを被覆す)で示される化合物、その製法およびそれを含有する慢性リウマチ、ウイルス性疾患、ガン等に有効な、免疫調節作用をもつ医薬組成物に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために  
使用されるコード

AT	オーストリア	KP	朝鮮民主主義人民共和国
AU	オーストラリア	LI	リヒテンシュタイン
BE	ベルギー	LK	スリランカ
BR	ブラジル	LU	ルクセンブルグ
CF	中央アフリカ共和国	MC	モナコ
CG	コンゴ	MG	マダガスカル
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノルウエー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SC	ソビエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TO	トーゴ
JP	日本	US	米国

(1)

## 明 細 書

## 発 明 の 名 称

アミノチアゾール誘導体、その製法ならびにそのアミノチアゾール誘導体を含有する医薬組成物

## 技 術 分 野

本発明は免疫調節能を有する新規なアミノチアゾール誘導体すなわち、慢性関節リウマチのような免疫疾患に対して効果的で、ウイルス性疾患または抗ガン免疫療法にも有用な、しかも毒作用が弱く、医薬として極めて望ましい性質を有する新規なアミノチアゾール誘導体、その製法ならびにそれを含有する医薬組成物に関するものである。

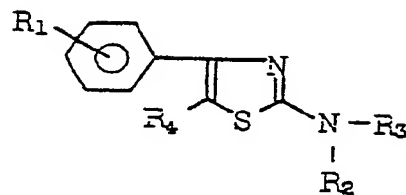
従来、リウマチなどの自己免疫疾患に対し、ステロイド系および非ステロイド系抗炎症剤が、臨床的にも数多く使われている。しかしながら、これら多くの薬剤も、薬物本来の効果、副作用、毒性などについて未だ充分満足出来るものではない。本発明に係る新規化合物は、免疫応答に関与する細胞に対して特異的な効果を及ぼし、宿主の免疫応答を変える働きを有する。比較的類似した構造を有する化合物に関しては特開第54-61172号公報に記載がみられるが、本発明に係る化合物は薬学的に重要なチアゾール環の2-位にジ置換アミノ基を有し

(2)

ていることを特徴とする。

# 発 明 の 開 示

本発明は、一般式(1)、



(1)

(式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基またはシアノ基を表わし、 $R_2$ は低級アルコキシカルボニル基またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_4$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、非置換フェニル基または低級アルキル基置換または低級アルコキシ基置換のフェニル基、カルボキシアルキル基またはアラキルオキシカルボニルアルキル基を表わす)

で示される新規なアミノチアゾール誘導体ならびにその製造法およびそのアミノチアゾール誘導体を含有する医薬組成物を提供するものである。

(3)

さらに詳しく言えば、本発明は免疫調節作用を有し従つて慢性関節リウマチのような免疫疾患に対して効果的で、ウィルス性疾患または抗ガン免疫療法にも有用であり、しかも毒作用が弱いという、医薬として極めて望ましい性質を有する前記一般式(1)の  $\text{--(4-フェニルチアゾール-2-イル)}$  カーバメート誘導体、その製法ならびにそれを含有する医薬組成物を提供するものである。

一般式(1)において、低級アルキルあるいは低級アルコキシとは炭素原子1～4個を有するアルキルまたはアルコキシを意味する。

上記一般式(1)で示されるアミノチアゾール誘導体の例としては下記の化合物があげられる。

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチアゾール。

2-[N-メチル-N-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノ]-4-フェニルチアゾール。

2-(N-メチル-N-エトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルチアゾール。

2-ビス(エトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチアゾール。

2-ビス(2,2,2-トリクロロニトキシカルボニル)アミノ-4-(p-メチルフェニル)チアゾール。

2-ビス(2,2,2-トリクロロニトキシカルボニル)ア

(4)

- ミノ - 4 - ( オ - メチルフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( m - メチルフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( p - メトキシフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( オ - メトキシフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( m - メトキシフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( p - メチルチオフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( オ - メチルチオフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( m - メチルチオフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( p - クロコフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( オ - クロコフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( m - クロコフエニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア
- ミノ - 4 - ( p - メチルスルフィニル ) テアゾール。
- 2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) ア



(5)

ミノ - 4 - ( p - メチルスルホニルフエニル ) チアゾール。

2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ - 4 - ( p - ニトロフエニル ) チアゾール。

2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ - 4 - ( o - ニトロフエニル ) チアゾール。

2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ - 4 - ( m - ニトロフエニル ) チアゾール。

2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ - 4 - ( p - シアノフエニル ) チアゾール。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - クロロ - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - クロロ - 4 - p - メチルフエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - ブロモ - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2 - クロロエチル N - ( 5 - クロロ - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - メチル - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - メトキシ - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 5 - メチルチオ - 4 - フエニルチアゾール - 2 - イル ) カバメート。

(6)

2-クロロエチル N-(5-メチルテオ-4-フェニルチアゾール-2-イル)カーバメート。

2,2,2-トリクロロエチル N-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)カーバメート。

2,2,2-トリクロロエチル N-[4,5-ビス(p-メチル)フェニルチアゾール-2-イル]カーバメート。

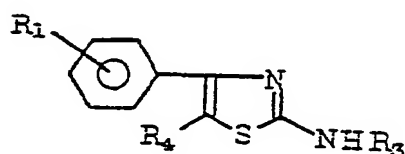
2,2,2-トリクロロエチル N-[4,5-ビス(p-メトキシ)フェニルチアゾール-2-イル]カーバメート。

4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸。

4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸エチルエステル。

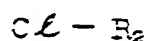
4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸ベンジルエステル。

一般式(1)で示される化合物は、一般式(2)、



(2)

(式中、 $R_1$ 、 $R_3$ および $R_4$ は前述の定義を有する)  
で示される2-アミノチアゾール類と  
一般式(3)、



(3)



(7)

(式中、 $R_2$ の定義は、上記式(1)の場合と同じである)  
 で示されるクロルギ酸エステル類とを反応させる方法により製造される。この反応は一般式(2)で表わされる出発物質(適当な酸付加塩の形態で存在させてもよい)を溶媒にとかすか、または懸濁させておき、これに一般式(3)のクロルギ酸エステルを加えて攪拌して行なうのがよい。

この場合に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、エチルメチルケトン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが適当である。さらに反応によつて生ずる塩化水素を除去する目的でピリジンやトリエチルアミンのような有機塩基または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基を用いることが好ましい。

この反応は室温以下でも進行するが、反応を加速するために溶媒の沸点迄加熱することもできる。

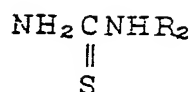
一般式(1)で示される化合物を製造する別法は、  
 一般式(4)、



(式中、 $R_1$ および $R_4$ は前述の定義を有し、Xはハロゲン原子を表わす)

で示される $\alpha$ -ハロゲノアセトフェノン類と、一般式(5)、

(8)



(5)

(式中、 $R_2$ の定義は上記式(1)の場合と同じである)  
 で示されるチオ尿素類と反応させることにより行われる。  
 この反応は通常これら二つの化合物をアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中で混合して行なう。反応温度は通常、室温から上記溶媒の沸点との間で自由に選ぶことが出来る。この反応は通常1～10時間で完了する。

一般式(1)で示される化合物のうち、特に4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸などについては上記の方法よりも、一たん合成したベンジルエステルなどを還元する方法が現実的で有利である。

本発明の前記一般式(1)で表わされる化合物は、薬理的活性を有している。特に驚くべきことに本発明の化合物は免疫調節能を有することが本発明者により見出された。本発明の化合物は、上記の薬理的活性に加えて、その毒性も弱いので医薬として極めて有用である。

次にこのことを試験例をもつて説明する。動物を用いて免疫調節能を試験する方法として多数の実験系が常用されているが、その中で最も代表的な試験である遅延型過敏反応の増強試験の結果を以下に試験例1として例示

(9)

する。

塩化ピクリル ( 2 - クロロ - 1,3,5 - トリニトロベンゼン ) を皮膚に塗布することによりマウスに誘導される遅延型過敏症は典型的な細胞性免疫現象として知られており、実験系としては世界的に汎用されている系の一つである ( Asherson, G. L. and Ptak, W. : Contact and delayed hypersensitivity in the mouse I. Active sensitization and passive transfer. Immunology, 15, 405 - 416 ( 1968 ) )。

この実験系を遅延型過敏症増強試験に用いた。

#### 試験例 1 遅延型過敏反応の増強試験

試験方法 : ICR 系雄性マウス体重 30 g 前後のものを 1 群 8 匹として使用した。

感作は、オリーブ油とアセトン を 4 : 1 に溶かした液に 3 % となるように塩化ピクリルを溶解したものを、剃毛したマウスの腹部に塗布して行なつた。

感作と同時に本発明の化合物を 0.2 % カルボキシメチルセルロース生理食塩液に溶解または懸濁したものを、マウス体重 1 kg あたり 50 mg の割合で経口投与した。対照群は 0.2 % カルボキシメチルセルコース生理食塩液を同様に投与した。

遅延型過敏症の惹起 ( チャレンジ ) は感作から 7 日後に、1 % の塩化ピクリルを溶解したオリーブ油を滲み込ませたフェルトを針子に巻いたもので、マウスの耳をは

00

さんで塗布して行なつた。チャレンジ前とチャレンジの24時間後のマウスの耳の厚さを測定し厚さの増加率（8匹の両耳の平均値）を表1に示した。

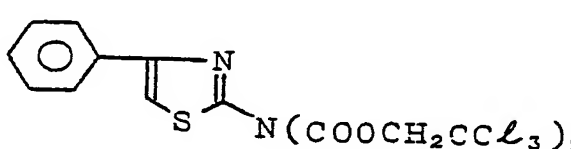
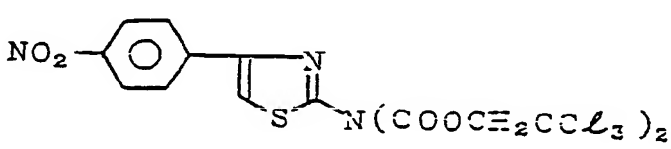
なお比較としてレバミゾール塩酸塩を用いて同様に試験した結果も併せて示した。

試験結果についてF・t検定を行ない、対照群に対して危険率 $P < 0.05$ で有意なものには※印を、 $P < 0.01$ で有意なものには※※印を付した。

結果：本発明の化合物を感作と同時に投与すると、チャレンジにより惹起される遅延型過敏反応は増強された。本発明の化合物は比較に用いたレバミゾールと同等ないしそれ以上の活性が認められた。

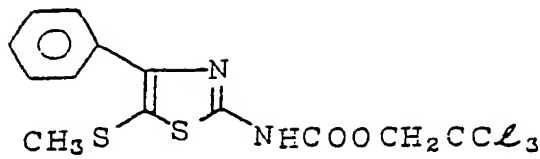
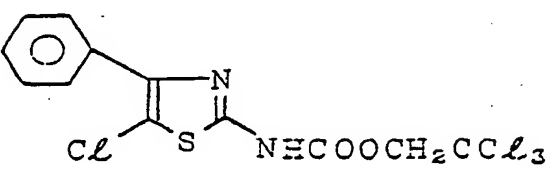
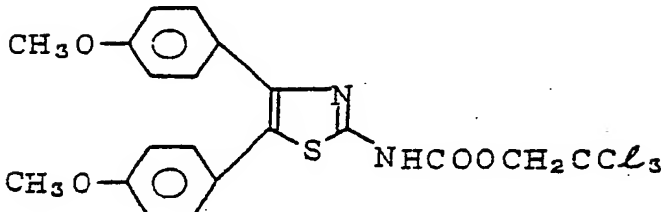
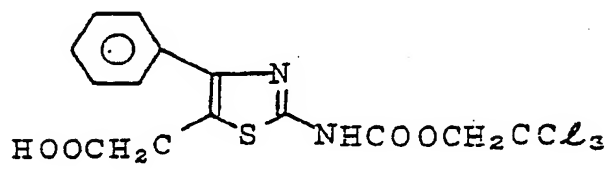
すなわち、本発明の化合物はマウスの細胞性免疫応答を調節する作用（免疫調節能）を有していると考えられる。

表 1 遅延型過敏反応の増強試験

化 合 物	耳の厚さの増加率(%)
 <chem>c1ccccc1C2=CC=C(S2)C(=[N+])N(C(=O)OCCl3)C(=O)OCCl3</chem>	25.2
 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=[N+])N(C(=O)OCCl3)C(=O)OCCl3</chem>	39.7 ※※



610

 <chem>CCSC(=N1C(=S1)C(=N2C(=CC=C2)C(=O)OCC(C)(C)C)N2)C3=CC=CC=C3</chem>	33.0
 <chem>ClC(=N1C(=S1)C(=N2C(=CC=C2)C(=O)OCC(C)(C)C)N2)C3=CC=CC=C3</chem>	38.3 **
 <chem>COc1ccc(cc1)C2=C(N3C(=S3)C(=N4C(=CC=C4)C(=O)OCC(C)(C)C)N4)C(=C5C=CC(OC)=CC=C5)C2</chem>	31.2
 <chem>OC(=O)CC(=N1C(=S1)C(=N2C(=CC=C2)C(=O)OCC(C)(C)C)N2)C3=CC=CC=C3</chem>	29.5
レバミゾール・塩酸塩	31.2 *

次に、結核菌アジュバントを注射することにより発症するラットのアジュバント関節炎はヒト慢性関節リウマチの実験モデルとして頻用されている。

このアジュバント関節炎の発症機構は十分明らかにされていないが細胞性免疫が重要な役割を演じていることが知られている。

この公知のアジュバント関節炎試験を用いて、本発明

(12)

の化合物の免疫調節能を調べた。

## 試験例2 アジュバント関節炎試験(表2)

試験方法：SD系雄性ラット8週令を用い、ヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 乾燥死菌体 0.4 mg を流動パラフィン 0.1 ml 中に懸濁させて、右後肢足蹠皮内に注入した。本発明の化合物はアジュバント注入前後計9回皮下投与した。化合物は0.2%カルボキシメチルセルロース生理食塩液に溶解または懸濁して、体重1kgあたり5mgの割合で投与した。アジュバント注入日より試験終了まで左後肢の浮腫の容積測定を行ない腫脹率を算定した。尚、比較としてレバミゾール塩酸塩を用いて試験した結果も示した。試験結果についてF検定を行ない0.2%カルボキシメチルセルロース生理食塩液のみを投与して、対照群に対して危険率  $P < 0.05$  で有意のものには※印、 $P < 0.01$  で有意のものには\*\*\*印を付した。

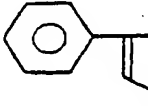
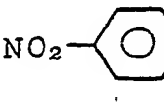
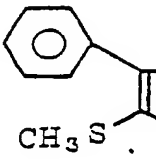
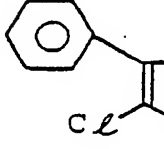
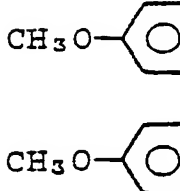
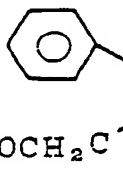
結果：本発明の化合物によりアジュバント関節炎の2次炎症は強く抑制され、その作用は対照群に対し統計学的に有意であつた。

本発明の化合物は比較に用いたレバミゾールと同等ないしそれ以上の活性が認められた。

すなわち、本発明の化合物は免疫調節能、また、抗関節炎作用を有していると考えられる。

(13)

表 2 アジュバント関節炎試験

化 合 物	例 数	対照群に対する腫脹抑制率 (%) (16~20日の平均値)
 <chem>c1ccccc1C2=NC(=S)N(C2)N(C(=O)OCCl)CCl</chem>	10	59.0 **
 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C2=NC(=S)N(C2)N(C(=O)OCCl)CCl</chem>	10	52.1 ***
 <chem>CSC1=NC(=S)N(C1)C(=O)OCCl</chem>	10	36.0 *
 <chem>ClCC1=NC(=S)N(C1)C(=O)OCCl</chem>	10	7.0
 <chem>COc1ccc(cc1)C2=NC(=S)N(C2)C(=O)OCCl</chem>	10	32.4 *
 <chem>c1ccccc1C2=NC(=S)N(C2)C(=O)OCCl</chem>	10	29.5 *
レバミゾール・塩酸塩	44	19.8 *

(14)

本発明の化合物は試験例 1 と試験例 2 に示したように免疫調節剤としての活性が強力であり、従つて免疫機能の異常が伴うことが知られている疾患、例えば慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療に有効である。

次に本発明に係る上記一般式(1)の化合物の毒性試験について、試験例 3 にこれを示す。

### 試験例 3 経口投与による急性毒性試験

試験方法： ddY 雄性マウス、1 群 5 匹を用い生理食塩水に溶解または懸濁した薬物を経口投与した。投与後 7 日間経過を観察し、推定 LD<sub>50</sub> 値を求めた。

結果： 本発明の化合物の推定 LD<sub>50</sub> 値は 1,000 mg/kg 以上であつた。この値はレバミゾール塩酸塩の推定 LD<sub>50</sub> 200~300 mg/kg に比べるとはるかに大きく、本発明の化合物の毒性は弱いと考えられる。

本発明の化合物は、それを医薬として利用する場合は遊離塩基のまま製剤原料として使用することも可能であるが、医薬として許容される種類の塩として、これを製剤原料に用いることもできる。

本発明の医薬は通常の免疫調節剤または制癌剤と同様の剤型および投与方法によりこれを用いることができる。例えば経口投与剤としては、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、細粒剤、錠剤、シロップ剤などとして用いることができる。また直腸内投与剤としては坐剤が適当であり、注射剤としては皮下、筋肉内、または静脈内投与剤などを用





いることができる。

本発明の免疫調節剤の適用疾患としては、免疫機能の異常を伴うことが知られている疾患、例えば慢性関節リウマチ、多発性筋炎などの自己免疫疾患、各種の感染症、各種の癌などがあり、その疾患の患者の免疫機能の正常化が期待できる。

本発明の医薬の投与方法および剤型はその疾患の種類、患者の状態などに応じて適宜選択することが望ましい。投与量は経口投与の場合には体重1 kgあたりの1日量は0.5ないし100 mg、好ましくは1 mgないし30 mgが適当であり、直腸内投与の場合には1 mgないし100 mg、静脈内投与の場合には1 mgないし10 mg、皮下投与または筋肉内投与の場合には1 mgないし30 mgがそれぞれ適当であるが、これらの投与量についてはその疾患の種類、患者の状態などに応じてさらに適当量を選定することが望ましい。またその疾患の種類、患者の状態によつては必要に応じて他の薬剤を併用することにより、本発明の有効成分の治療効果を増大させることも可能である。例をあげれば癌の化学療法剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤などが患者の免疫能を低下させる副作用を持っているので、そのような薬剤を投与する場合に本発明の化合物を併用することにより、それら薬剤の副作用の発現を防止して相乗的に治療効果を高めることが期待できる。

以下に本発明の実施例を記載する。

16)

## 実施例 1

2-アミノ-4-フェニルチアゾール1.76gをテトラヒドロフラン80ml中に溶解し、これにトリエチルアミン7mlおよびクロルギ酸2,2,2-トリクロロエチルエステル8.5gを加え50℃で4時間攪拌した。反応混合物から不溶物を分別した後、母液を濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取出し、食塩水、希塩酸、食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に留去した後、エーテル中で粉体として分別しさらにエチルアルコールから再結晶し2-ビス(2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチアゾール3.6gを得た。

融点：138～140℃

元素分析値：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	34.18	1.91	40.36	5.32	6.08
実験値(%)	34.16	1.85	40.70	5.29	6.11

IR( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$ ): 1830, 1500, 1310, 1140, 825, 790, 770, 720

NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$  ppm): 4.85 (4H, s), 7.2～8.0 (5H, m), 7.55 (1H, s)

## 実施例 2

2-メチルアミノ-4-フェニルチアゾール1.9gをN,N-ジメチルホルムアミド20ml中に溶解し、これにピリジン1.8gおよびクロルギ酸2,2,2-トリクロロエチ

17

ルエステル 3.8 g を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物から、実施例 1 の様にして 2 - [ p - メチル - N - ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - フェニルチアゾール 2.8 g を得た。

融点 : 130 ~ 131 °C

元素分析値 :  $C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_2S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値 (%)	42.70	3.03	29.09	7.66	8.77

実験値 (%)	42.81	3.07	29.18	7.67	8.87
---------	-------	------	-------	------	------

NMR ( $\delta_{TMS}^{DMSO-d_6}$  ppm) : 3.68 ( 3 H, s ), 5.03 ( 2 H, s ),  
7.2 ~ 7.9 ( 5 H, m ), 7.62 ( 2 H, s )

上記実施例 1 ~ 2 の操作に準拠して、下記実施例 3 ~ 10 の化合物を製造した。

### 実施例 3

2 - ビス ( 2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミノ - 4 - ( p - メチルチオフェニル ) チアゾール。

融点 : 153 ~ 154 °C

元素分析値 :  $C_{16}H_{12}Cl_6N_2O_4S_2$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値 (%)	33.53	2.11	37.12	4.89	11.19

実験値 (%)	33.49	2.18	37.19	4.88	11.23
---------	-------	------	-------	------	-------

NMR ( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  ppm) : 2.52 ( 3 H, s ), 4.88 ( 4 H, s ),  
7.3 ~ 7.8 ( 5 H, m )



(18)

## 実施例 4

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)  
アミノ-4-(p-メチルスルフィニルフェニル)チア  
ゾール。

融点: 164 ~ 165 °C

元素分析値:  $C_{16}H_{12}Cl_6N_2O_5S_2$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	32.62	2.05	36.11	4.76	10.89
実験値(%)	32.65	2.03	36.16	4.78	10.91

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  ppm): 2.76 (3H, s), 4.9 (2H, s), 7.7 ~  
8.05 (5H, m)

## 実施例 5

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)  
アミノ-4-(p-ニトロフェニル)チアゾール。

融点: 147 ~ 148 °C

元素分析値:  $C_{15}H_9Cl_6N_3O_6S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	31.50	1.58	37.19	7.34	5.60
実験値(%)	31.45	1.60	37.24	7.49	5.58

NMR( $\delta_{TMS}^{DMSO-d_6}$  ppm): 5.15 (4H, s), 8.38 (4H, q),  
8.72 (1H, s)

## 実施例 6

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)  
アミノ-4-(p-シアノフェニル)チアゾール。

(19)

融点 : 94 ~ 96 °C

元素分析値 :  $C_{16}H_9Cl_6N_3O_4S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論的 (%)	34.81	1.64	38.53	7.61	5.81
実験値 (%)	35.05	1.59	38.63	7.71	6.00

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ , ppm) : 4.95 (4 H, s), 7.85 ~ 7.95 (5 H, m)

## 実施例 7

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノ-4-(p-メトキシフェニル)チアゾール。

融点 : 138 ~ 140 °C

元素分析値 :  $C_{16}H_{12}Cl_6N_2O_5S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値 (%)	34.50	2.17	38.18	5.03	5.76
実験値 (%)	34.43	2.06	37.87	5.04	5.70

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ , ppm) : 3.84 (3 H, s), 4.87 (4 H, s), 6.94 (2 H, d), 7.77 (2 H, d), 7.42 (1 H, s)

## 実施例 8

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノ-4-(p-メチルフェニル)チアゾール。

融点 : 139 ~ 140 °C

元素分析値 :  $C_{16}H_{12}Cl_6N_2O_4S$  として

(20)

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	35.52	2.24	39.32	5.18	5.93
実験値(%)	35.50	2.10	39.70	5.11	6.01
NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ , ppm) : 2.38 (3H, s), 4.87 (4H, s), 7.23 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.48 (1H, s)					

## 実施例 9

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)  
アミノ-4-(p-クロロフェニル)チアゾール。

融点 : 146 ~ 147 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	32.09	1.62	44.20	4.99	5.71
実験値(%)	32.11	1.52	44.09	5.20	5.69
NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ , ppm) : 4.86 (4H, s), 7.28 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.54 (1H, s)					

## 実施例 10

2-ビス(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)  
アミノ-4-(o-ニトロフェニル)チアゾール。

融点 : 143 ~ 144 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	31.50	1.58	37.19	7.34	5.60
実験値(%)	31.75	1.45	37.34	7.49	5.74



(21)

NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  ppm) : 4.90 (4 H, s), 7.49 (1 H, s),  
7.4~7.9 (4 H, m)

## 実施例 11

2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール 3.8 g とクロルギ酸 2,2,2-トリクロロエチルエステル 5.0 g および炭酸水素ナトリウム 2.0 g とをアセトン 50 ml 中に加え、室温で 3 時間反応した。反応混合物から不溶部分を戸別し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し 2,2,2-トリクロロエチル N-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)カーバメート 4.7 g を得た。

融点 : 136 ~ 137 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	42.70	3.03	29.09	7.66	8.77
実験値(%)	42.93	3.07	28.99	7.79	9.00

NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  ppm) : 2.48 (3 H, s), 4.46 (2 H, s),  
7.22~7.64 (5 H, m), 11.0 (1 H, br :  $\text{D}_2\text{O}$  で消失)

## 実施例 12

$\omega$ -(メチルスルフィニル)アセトフェノン 2.0 g をベンゼン 20 ml 中に分散させ、これに塩化チオニル 1.4 g を 10 分間で加えた。さらに 20 分間攪拌した後で反応液を減圧下に濃縮し、残留物にエチルアルコールを 10 ml 加え



122

た。さらに2,2,2-トリクロロエチルN-チオカルバモイルカーバメート2.5gと炭酸水素ナトリウム1.0gとを加え、3時間還流温度で反応した。反応混合物から無機物を分別し、溶媒を減圧下に除去したあと残留物をクロロホルム中に取り出し、希塩酸、次いで希炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥クロロホルム溶液を濃縮し、残留オイル状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-エーテル(20:1)により溶出し、2,2,2-トリクロロエチルN-(5-メチルチオ-4-フェニルチアゾール-2-イル)カーバメート1.6gを得た。

融点: 98~100 °C

元素分析値:  $C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_2S_2$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	39.25	2.79	26.74	7.04	16.12
実験値(%)	39.20	2.57	27.00	7.06	16.03

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ , ppm): 2.28 (3H, s), 4.44 (2H, s),  
7.0~7.85 (5H, m), 10.2 (1H, br: D<sub>2</sub>Oで消失)

上記実施例11、12の操作に準拠して、下記実施例13~17の化合物を製造した。

#### 実施例13

2,2,2-トリクロロエチルN-(5-クロロ-4-フェニルチアゾール-2-イル)カーバメート。



(23)

融点 : 115~116.5°C

元素分析値 :  $C_{12}H_8Cl_4N_2O_2S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	37.33	2.09	36.73	7.26	8.31
実験値(%)	37.61	1.99	36.81	7.40	8.36

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  ppm) : 4.55 (2H, s), 7.2~8.0 (5H, m),  
9.44 (1H, br :  $D_2O$ で消失)

## 実施例 14

2,2,2 - トリクロロエチル N - ( 4,5 - ジフェニルチ  
アゾール - 2 - イル ) カーバメート

融点 : 183~187°C

元素分析値 :  $C_{18}H_{13}Cl_3N_2O_2S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	50.54	3.06	24.86	6.55	7.50
実験値(%)	50.58	3.25	24.83	6.76	7.50

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  ppm) : 4.43 (2H, s), 7~7.4 (10H, m),  
10.5 (1H, br :  $D_2O$ で消失)

## 実施例 15

2,2,2 - トリクロロエチル N - [ 4,5 - ビス ( p - メ  
トキシフェニル ) チアゾール - 2 - イル ] カーバメート

融点 : 188~191°C

元素分析値 :  $C_{20}H_{17}Cl_3N_2O_4S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	49.25	3.51	21.80	5.74	6.69
実験値(%)	49.15	3.91	22.25	5.54	6.68



(24)

NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$  ppm) : 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s),  
 5.03 (2H, s), 6.7~7.1 (4H, m), 7.1~7.5 (4H, m), 12.35  
 (1H, br :  $\text{D}_2\text{O}$  で消失)

## 実施例 16

4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸ベンジルエステル

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	50.46	3.43	21.28	5.61	6.42
実験値(%)	50.55	3.41	21.31	5.65	6.46

NMR( $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  ppm) : 3.9 (2H, s), 4.52 (2H, s),  
 5.2 (2H, s), 7.3~7.8 (10H, m)

## 実施例 17

実施例 6 のチアゾール 1.8 g をテトラヒドロフラン 30 ml 中に溶解し、10%パラジウム／カーボン 2.0 g を加え常圧で水素ガスを吹き込んだ。次いで反応混合物からパラジウム触媒を濾別し、濾液を濃縮して残留物をシクロヘキサノーテトラヒドロフランの混合溶媒で再結晶し、4-フェニル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)アミノチアゾール-5-イル酢酸 0.9 g を得た。

融点 : 222 °C (分解)



(25)

元素分析値 :  $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_4S$  として

	C	H	Cl	N	S
理論値(%)	41.04	2.70	25.96	6.84	7.83
実験値(%)	40.74	2.71	26.00	6.75	7.81

NMR( $\delta_{TMS}^{DMSO-d_6}$  ppm) : 3.94 (2H, s), 5.04 (2H, s),  
7.2~7.8 (5H, m), 12.5 (2H, br)

なお、実施例16の原料物質、2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル酢酸ベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩は次の如くして製造した。

2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル酢酸 5.0 g とベンジルアルコール 15 ml および p-トルエンスルホン酸 4.84 g とをベンゼン 40 ml 中に加え 6 時間、還流下で反応させた。反応液をエーテル 100 ml 中に加え、析出した結晶をろ別し、さらにエチルアルコールの溶液とし、これをエーテル中に注ぎ込み、生成物をろ別することにより、2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル酢酸ベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩 9.7 g が得られた。

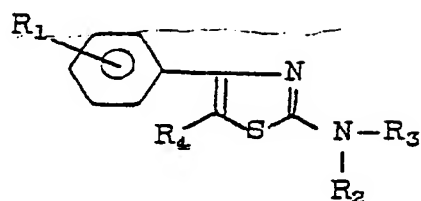
融点 : 124~128°C

NMR( $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  ppm) : 2.3 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.1 (2H, s), 7.0~7.8 (14H, m), 9.2 (2H, br), 13.02 (1H, br)

(26)

## 請 求 の 範 囲

1) 一般式(1)、



(1)

(式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、 $R_2$ は低級アルコキシカルボニル基又はハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基又はハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_4$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、非置換フェニル基または低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、カルボキシアルキル基又はアラルキルオキシカルボニルアルキル基を表わす)

で示されるアミノチアゾール誘導体。

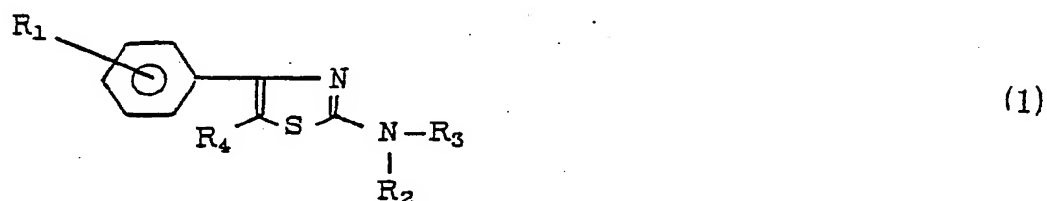
2) 一般式(1)中、 $R_1$ が水素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、ニトロ基およびシアノ基からな

(27)

る群から選択された原子又は基であり、 $R_4$ が水素原子であり、 $R_2$ 、 $R_3$ が共に2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のアミノチアゾール誘導体。

- 3) 一般式(1)中、 $R_4$ が塩素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、フェニル基、カルボキシメチル基およびベンジルオキシカルボニルメチル基からなる群から選択された原子又は基であり、 $R_1$ および $R_3$ が水素原子であり、 $R_2$ が2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のアミノチアゾール誘導体。

- 4) 一般式(1)、



(式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基またはシアノ基を表わし、 $R_2$ は低級アルコキシカルボニル基またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基あるいは低級アルコキシカルボニル基またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R_4$ は水素原子、

(28)

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、非置換のフェニル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、カルボキシアルキル基またはアラルキルオキシカルボニルアルキル基、を表わす)で示される置換アミノチアゾール誘導体の製造方法であつて、

一般式(2)



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、および $\text{R}_4$ の記号は前述の定義を有する)

で示される2-アミノチアゾール類と、

一般式(3)



(式中、 $\text{R}_2$ の定義は、上記式(1)の場合と同じ定義を有する)

で示されるクロルギ酸エステル類とを反応させることからなる上記一般式(1)のアミノチアゾール誘導体の製造法。

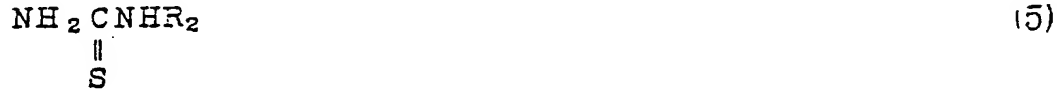
5) 一般式(4)、



(29)

(式中、Xはハロゲン原子を表わし、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は前述の定義を有する)

で示されるα-ハロゲノアセトフェノン類と一般式(5)、



(式中のR<sub>2</sub>は前述の定義を有する)

で示されるチオ尿素類とを反応させることからなる前記一般式(1)のアミノチアゾール誘導体の製造法。

- 6) 前記一般式(1)のアミノチアゾール誘導体を有効成分として含有することを特徴とする免疫調節能を有する医薬組成物。
- 7) 医薬として許容し得る希釈剤または担体と結合させた特許請求の範囲第6項記載の免疫調節能を有する医薬組成物。
- 8) 慢性関節リウマチの治療に利用される特許請求の範囲第6項記載の免疫調節能を有する医薬組成物。
- 9) ガンの免疫療法に利用される特許請求の範囲第6項記載の免疫調節能を有する医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 82/00011

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>1</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl<sup>3</sup> C07D 277/48, C07D 277/54, A61K 31/425

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>

Classification System :

Classification Symbols

IPC C07D 277/38-48, C07D 277/54,  
A61K 31/425

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched <sup>4</sup>

Arzneimittel Forschung

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>14</sup>

Category <sup>5</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
X	JP, A, 54-61172 (Pierre Fabre S.A.) 17.May.1979(17.05.79) & US, A, 4225610 & FR, A, 2406634	1 - 9
A	JP, A, 54-154764 (Faizer Inc.) 6.December.1979(06.12.79) & US, A, 4217355	1 - 9
A	JP, A, 54-160369 (Faizer Inc.) 19.December.1979(19.12.79) Claim	1 - 9
A	JP; A, 52-125164 (Stauffer Chemical Co.) 20.October.1977(20.10.77) & US,A, 4027031 & DE, A,2708327 & FR, A, 2348206	1 - 9
X	Arzneimittel Forshung Vol.24, No.6 (1974-6) H.Liebig et al "Experimentelle Ergebnisse mit gezielt synthetisierten Substanzen zur antiviralen Chemotherapie" P.887	1
X	Chemical Abstracts <u>60</u> , 1727e (1964)	1, 4
X	Chemical Abstracts <u>78</u> , 58365z (1973)	1

### \* Special categories of cited documents: <sup>15</sup>

"A" document defining the general state of the art

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search <sup>1</sup>

March 10, 1982 (10.03.82)

Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>

April 5, 1982 (05.04.82)

International Searching Authority <sup>3</sup>

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer: <sup>20</sup>



## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "&" document member of the same patent family

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>10</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to subject matter <sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out <sup>13</sup>, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

第2ページから続く情報

(Ⅱ 概の続き)

X	Chemical Abstracts	60, 1727 (1964)	1, 4
X	Chemical Abstracts	78, 58365x (1973)	1

※「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

※「X」 特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

※「&」 同一パテントファミリーの文献

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

2. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲\_\_\_\_\_

3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲\_\_\_\_\_

追加手数料異議の申立てに関する注意

☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC)

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 277/48, C07D 277/54, A61K 31/425

II. 国際調査を行った分野

調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料

分類体系

分類記号

IPC

C07D 277/38-48, C07D 277/54,  
A61K 31/425

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

Arzneimittel Forschung

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 54-61172 (ビエール・フアブル・ソシエテ・アノニム) 17.5月.1979 (17.05.79) & US, A, 4225610 & FR, A, 2406634	1-9
A	JP, A, 54-154764 (ファイザー・インコーポレーテッド) 6.12月.1979 (06.12.79) & US, A, 4217355	1-9
A	JP, A, 54-160369 (ファイザー・インコーポレーテッド) 19.12月.1979 (19.12.79) 特許請求の範囲	1-9
A	JP, A, 52-125164 (ストウファア・ケミカル・カンパニー) 20.10月.1977 (20.10.77) & US, A, 4027031 & DE, A, 2708327 & FR, A, 2348206	1-9
X	Arzneimittel Forschung 第24巻第6号 (1974-6) H. Liebig et al 「Experimentelle Ergebnisse mit gezielt synthetisierten Substanzen zur antiviralen Chemotherapie」 P.887	1

\*引用文献の分類

「A」 最前技術水準を示す文献

「E」 先行文献ではあるが国際出願日以  
後に公表されたもの

「L」 他のカテゴリに該当しない文献

「O」 口頭による開示、使用、展示等に  
言及する文献

「P」 国際出願日前でかつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
以後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日以後に公表された文献であって出  
願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解  
のために引用するもの

「U」 特許出願中の文献

IV. 認 証

国際調査を完了した日

10.03.82

国際調査報告の発送日

05.04.82

国際調査機関

日本国特許庁 (ISA/JP)

権限のある職員

特許庁審査官 田 中 倫 子

4 C 7 3 0 6



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**